

DE LA
PATHOGÉNIE ET DU TRAITEMENT

DE LA
MALADIE D'ADDISON

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Mars 1896, à 3 heures

PAR

L.-A. DUBOIS

Né à Epinal (Vosges), le 14 Juin 1870

Examineurs : { MM. SPILLMANN, *Président.*
SCHMITT, professeur.
HAUSHALTER, agrégé.
LAMBERT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1896

DE LA
PATHOGÉNIE ET DU TRAITEMENT
DE LA
MALADIE D'ADDISON

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Mars 1896, à 3 heures

PAR

L.-A. DUBOIS

Né à Epinal (Vosges), le 14 Juin 1870

Examineurs : { MM. SPILLMANN, *Président*.
SCHMITT, professeur.
HAUSHALTER, agrégé.
LAMBERT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE
1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. HEYDENREICH, I O.

Doyens honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O, COZE *, I O

HERRGOTT *, I O, HECHT *, I O, BEAUNIS *, I O.

Clinique médicale.....	M. BERNHEIM, *, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, I O, professeur.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, I O, professeur.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. HEYDENREICH, I O, professeur.
Pathologie externe.....	M. WEISS, I O, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, I O, professeur.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements...	M. A. HERRGOTT, I O, professeur.
Médecine légale.....	M. E. DEMANGE, I O, professeur.
Hygiène.....	M. MACÉ, I O, professeur.
Thérapeutique et Matière médicale.....	M. SCHMITT I O, professeur.
Anatomie pathologique.....	M. BARABAN, I O, professeur.
Anatomie descriptive.....	M. NICOLAS, A O, professeur.
Physiologie.....	M. MEYER, A O, professeur.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. SIMON, I O, professeur.
Histologie.....	M. PRENANT, A O, professeur.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, A O, professeur.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des yeux.....	M. ROHMER, I O, agrégé libre, ch. du c.
Clinique des maladies des vieillards.....	M. P. PARISOT, A O, agr. libre, ch. du c.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, A O, agrégé, ch. du c.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. FÉVRIER, A O, agrégé, ch. du cours.
Accouchements.....	M. SCHUHL, agrégé, chargé du cours.
Clinique des maladies mentales.....	M. N.

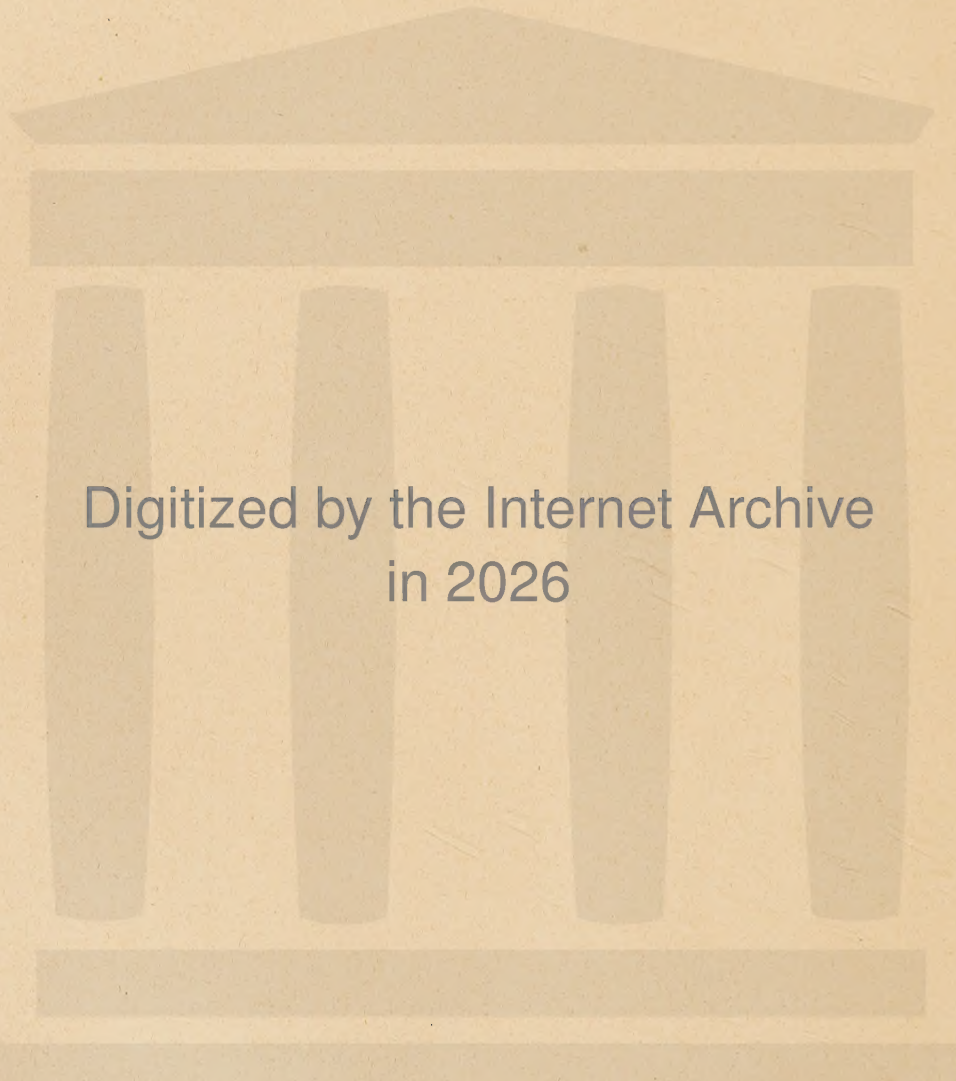
AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUÉRIN, A O.	MM. ZILGIEN.	MM. SCHUHL.
HAUSHALTER, A O.	GUILLOZ.	JACQUES.
FÉVRIER, A O.	FROELICH.	LAMBERT.
ETIENNE.		

AGRÉGÉS LIBRES : M. SCHLAGDENHAUFFEN, *, I O, ROHMER, I O, VAUTRIN, A O, REMY, A O, P. PARISOT, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS ♂, A O, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555810_0053

PRÉFACE

Arrivé au terme de nos études médicales, nous sommes heureux de pouvoir remercier publiquement nos maîtres, et de leur exprimer toute la reconnaissance que nous leur avons, pour l'extrême bienveillance qu'ils nous ont témoignée, et pour l'instruction qu'ils nous ont prodiguée.

Nous remercions tout d'abord M. le Professeur Spillmann du grand honneur qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de cette thèse, ainsi que des bons conseils qu'il nous a donnés pendant que nous suivions son intéressante et brillante clinique. Nous lui demandons la permission de dire ici que nous n'éprouvons pas seulement pour lui une haute admiration, mais encore une vive et respectueuse affection.

M. le Professeur Gley nous a prodigué avec la plus extrême bienveillance les meilleurs avis pendant la préparation de ce travail. Nous sommes heureux de lui en exprimer toute notre reconnaissance.

M. le Professeur Gross nous a appris, par le précepte et par l'exemple, à quels merveilleux résultats peut conduire dans la pratique chirurgicale l'observance rigoureuse des règles de l'antisepsie, alliée à la sûreté de diagnostic et à l'habileté opératoire. Nous le remercions des soins avec lesquels il a veillé à notre éducation chirurgicale, pendant le temps que nous avons passé chez lui en qualité d'externe.

Grâce à l'enseignement si instructif et si attrayant de M. le Professeur Hergott, nous avons pu acquérir les connaissances nécessaires à la pratique si délicate de l'art obstétrical ; qu'il nous permette de lui adresser ici nos respectueux remerciements.

M. le Professeur Macé nous a aidé dans nos travaux en nous offrant avec la plus extrême obligeance les ressources de son laboratoire, qu'il daigne accepter l'hommage de notre reconnaissance.

Nous exprimerons aussi toute notre gratitude à M. le Professeur Prenant pour les bienveillants conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Nous prions M. le Professeur agrégé Haushalter de croire à toute notre reconnaissance : nous avons passé chez lui deux années pleines d'enseignements pratiques ; c'est lui qui nous a permis de nous initier à la science si difficile et si délicate de la bactériologie en nous offrant l'hospitalité de son laboratoire. Nous n'oublierons

jamais les marques de bienveillance qu'il n'a cessé de nous donner, et nous lui exprimons ici tout l'attachement que nous lui avons voué, en échange de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

M. le Professeur agrégé Lambert, avec son habituelle complaisance, a bien voulu revoir la partie physiologique de notre thèse ; nous l'en remercions sincèrement.

Nous n'oublierons pas non plus tous nos amis qui nous ont rendu si agréable notre long séjour dans les hôpitaux et les laboratoires de l'Université de Nancy.

INTRODUCTION

Nous n'avons pas l'intention de refaire complètement l'historique, la pathogénie et le traitement de la maladie d'Addison. Nous estimons coutume d'un autre âge cette habitude de reproduire indéfiniment les théories et observations des auteurs précédents. On pourrait objecter, il est vrai, qu'en se limitant aux faits nouveaux, un travail concernant une affection aussi rare que la cachexie bronzée, sera difficilement compris ; mais à cela nous répondrons que c'est justement la rareté du sujet traité qui fera que cette thèse n'aura de chance d'être lue que par ceux que le sujet intéresse, et qu'il est alors inutile de reprendre les faits précédents, qui sont connus de tous ceux qui se sont occupés de la question. Nous nous en tiendrons donc le plus possible aux faits et hypothèses qui nous sont personnels.

Après avoir brièvement rappelé la symptomatologie et l'anatomie pathologique de la maladie, nous passerons rapidement en revue les deux

principales théories pathogéniques qui se disputent actuellement la prééminence ; nous étudierons alors dans ses grandes lignes la physiologie des capsules, telle qu'elle doit être actuellement comprise, et sur cette base nous édifierons la pathogénie qui nous semble la plus rationnelle et la seule vraie.

Abordant ensuite la seconde partie de notre travail, nous dirons en quelques mots, quelle est la thérapeutique usitée dans cette curieuse affection, puis nous traiterons alors la question la plus intéressante, l'étude du traitement par l'opothérapie, étude que nous étayerons là aussi sur la physiologie, en décrivant l'effet des extraits capsulaires sur l'animal.

SYMPTOMATOLOGIE

ET

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Addison semble être le premier qui ait décrit le syndrome depuis appelé de son nom. Avant le mémoire important de l'illustre clinicien anglais : « On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules » on ne trouve dans la science aucune description de symptômes pouvant se rapporter à cette affection, qu'on rangeait auparavant dans le groupe des anémies pernicieuses, et dont les signes caractéristiques avaient passé inaperçus. Addison rapporte onze faits, avec altérations variées des capsules surrénales. Peu de temps après de nombreux auteurs rapportent de nouvelles observations, et constatant dans la plupart, des lésions microscopiques des capsules, tendent à rapporter à ces altérations les phéno-

mènes morbides observés pendant la vie du malade. Jaccoud et Ball réunissent alors et font la synthèse de tous les documents épars dans les revues et recueils périodiques.

Enfin récemment, le sujet a été repris de toutes parts et de nombreux travaux ont été publiés sur la question.

SYMPTOMATOLOGIE

Cette affection a un début très insidieux, les sujets atteints ne se sentent frappés par la maladie, que lorsque celle-ci s'est manifestée par des symptômes très accentués. C'est d'une façon insensible, que les malades s'aperçoivent d'une faiblesse inaccoutumée, d'un défaut de résistance à la fatigue. Après un travail qui auparavant les fatiguait à peine, ils ressentent un malaise, une torpeur générale ; les mouvements leur deviennent pénibles, mais non douloureux ; c'est de l'apathie, ce n'est pas de la douleur. Cette asthénie augmente peu à peu, quelquefois sans accompagnement d'aucun autre symptôme, la maladie pouvant fort bien n'être caractérisée que par cet affaiblissement progressif. Le plus souvent, le patient prend un aspect anémique, plus ou moins terreux, assez semblable à celui d'un sujet atteint d'anémie pernicieuse progressive.

Puis les fonctions digestives se prennent peu à peu, l'appétit devient irrégulier ou fait défaut,

parfois il y a de véritables crises de boulimie alternant avec une inappétence complète. Il survient parfois de la diarrhée ayant une tendance à revêtir la forme de lientérie. Les vomissements sont assez fréquents, ils peuvent revêtir toutes les formes possibles, chez les uns ce sont de véritables pituites matinales, analogues à celles des alcooliques ; chez d'autres, il y a prédominance des vomissements bilieux ; chez d'autres, on constate une intolérance plus ou moins considérable, et le plus souvent passagère, pour toutes sortes d'aliments, même pour ceux qui sont d'ordinaire le plus facilement supportés. La fréquence des vomissements croît d'ordinaire avec la gravité de la maladie et suit la même marche progressive. La constipation est la règle habituelle, quelquefois elle est accompagnée de débâcle.

Pendant cette période, la plupart des malades ressentent des douleurs à siège très variable, le plus souvent lombaires et épigastriques, avec irradiations très irrégulières. Ces douleurs revêtent d'ordinaire le type continu, plus ou moins intense, avec exacerbations favorisées par les mouvements.

C'est à cette époque qu'apparaît d'habitude un symptôme d'une importance capitale, ou du moins que l'on a voulu donner comme tel. C'est la pigmentation du revêtement cutané et muqueux. Jamais il ne constitue la première manifestation de la maladie, il a toujours été précédé

par l'asthénie qui a pu passer inaperçue même du malade, mais qui systématiquement recherchée, aurait certainement pu être dépistée. Au début, c'est une légère teinte bronzée, que l'on perçoit peu et qui s'accroît avec les progrès de la maladie, pouvant aboutir quelquefois à la transformation d'un malade à la peau blanche, aux cheveux blonds, en un nègre du plus beau noir, les produits d'origine épidémique pouvant tous être atteints, cheveux, ongles et dents. La mélanodermie apparaît d'abord parfois par plaques, qui s'étendent et se fusionnent plus tard. Elle est toujours plus foncée sur les organes naturellement colorés, comme le scrotum, ou qui sont exposés à l'air et à la lumière comme le visage et les mains.

La durée de cette curieuse affection est de 1 à 3 ans, elle est susceptible de rémissions et de brusques exacerbations pouvant aboutir rapidement à une issue fatale.

La guérison n'est pas possible, mais le statu quo peut se prolonger un temps variable. La mort survient d'ordinaire dans l'adynamie la plus complète, la température devenant de plus en plus basse, la respiration et le pouls faiblissant et devenant irréguliers. Guérmonprez et Greenhow signalent une odeur cadavéreuse spéciale, comparée par l'auteur anglais à celle du poisson pourri, et attribuée par lui à un commencement de décomposition putride, survenant pendant cette interminable agonie.

Cette interprétation est erronée, car on observe parfois cette odeur, en faisant agir certains réactifs sur des extraits de muscles ou de sang provenant d'animaux surmenés. Elle est due à la décomposition de certaines albumoses toxiques, retenues dans le sang par suite du non fonctionnement des capsules, et elle se retrouve de même chez les animaux surmenés.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

On a signalé des lésions multiples, cancer primitif ou secondaire, atrophie simple, dégénérescence amyloïde ; malheureusement dans beaucoup de cas l'examen histologique n'a pas été fait. La plus importante et la plus fréquente des lésions des capsules est la tuberculose. Ces altérations ont été surtout bien étudiées par Alezais et Arnaud.

Les capsules sont ordinairement adhérentes aux tissus voisins, le plus souvent elles sont augmentées de volume, leur forme au lieu d'être lisse et unie, est devenue irrégulière, bosselée, elles présentent une consistance variable ; ramollies par places, elles offrent ailleurs des noyaux indurés, parfois elles sont transformées en une coque remplie de pus. Leur poids comme leur volume est quelquefois très augmenté, et dans certaines observations, il atteignait quarante huit, et même

soixante grammes. A la coupe, il est souvent impossible de reconnaître les éléments de la glande. Parmi toutes ces altérations, il en est une très fréquente, caractérisée par un processus fibro-caséeux que certains auteurs anglais, Greenhow et Wilks entr'autres, regardent comme la lésion pathognomonique de la maladie d'Addison, mais que la plupart des auteurs modernes et en particulier Alezaïs et Arnaud, considèrent comme un simple processus de tuberculose locale, d'autant plus que souvent on trouve dans l'organisme du sujet atteint, d'autres lésions tuberculeuses.

De plus, argument irréfutable, dans ces dernières années, la présence des bacilles de la tuberculose a été constatée un certain nombre de fois dans ces lésions chroniques, que l'on voulait à tort rattacher à un type spécial. La nature réellement tuberculeuse de la métamorphose fibro-caséreuse des capsules surrénales, du *peculiar change* des anglais, semble donc devoir être admise sans conteste. Les lésions semblent débiter, suivant le mode favori du bacille de Koch, autour des vaisseaux de l'organe.

Outre ces lésions, pour ainsi dire classiques, on a trouvé d'une façon très inconstante, différentes autres altérations; des lésions du sympathique abdominal, surtout dans le voisinage immédiat des capsules, des altérations des ganglions mésentériques devenus caséux, comme cela est de règle dans la plupart des tuberculoses abdominales, le

développement des glandes solitaires de l'intestin grêle et du gros intestin, l'état mamelonné de la muqueuse de l'estomac, avec quelquefois de petites ecchymoses et ulcérations ; on a signalé aussi parfois l'hypertrophie de la rate. Enfin, Greenhow a beaucoup insisté sur la coexistence du mal de Pott avec la tuberculose des capsules surrénales et la maladie d'Addison.

Très souvent les ganglions et plexus sympathiques ont été reconnus sains, ou du moins l'on n'a pas démontré leur altération. De plus on a retrouvé des lésions de ces plexus abdominaux dans des cas qui n'avaient aucunement présenté le syndrome de la maladie d'Addison. On a signalé aussi une ou deux fois des lésions spinales. Jurgens (*Soc. Méd. Int. Berlin, 1888*) a trouvé dans un cas une dégénérescence grise des cordons postérieurs de la moëlle, mais le malade présentait les symptômes cliniques du tabes, il s'agissait donc là d'une simple coïncidence. Ces lésions nerveuses ne constituent que l'exception.

Sur le pourtour des capsules surrénales, on a signalé un certain nombre de petits ganglions nerveux sympathiques, et quelques observateurs ont attribué une importance considérable, dans la pathogénie de la maladie d'Addison, à ces petits centres nerveux péri-capsulaires. Alezais et Arnaud ont rapporté plusieurs faits tendant à prouver que la maladie d'Addison, peut présenter pour toute lésion, une altération du système nerveux

sympathique péri-capsulaire, avec intégrité complète du reste du plexus solaire et des ganglions. D'après ces auteurs, ce fait prouverait que le syndrome spécial de l'addisonisme, est lié non à la lésion de la capsule surrénale, en tant qu'organe glandulaire, mais à la dégénérescence de son enveloppe, et surtout à celle des organes nerveux avec lesquels elle est directement en rapport.

Alezais et Amand concluent alors que la maladie d'Addison s'accompagne d'une façon à peu près constante de l'altération des capsules surrénales, et que la lésion pathognomonique de cette maladie, est caractérisée par l'envahissement des ganglions nerveux péri-capsulaires. Ces auteurs se rattachent donc à la théorie nerveuse ; ils refusent d'admettre que la lésion simple du parenchyme seul, soit capable de produire et d'expliquer les phénomènes observés.

On le voit par ce rapide exposé, les lésions observées sont multiples.

Chacune des altérations observées a donné naissance et a été le point de départ, d'autant d'hypothèses destinées à expliquer le syndrome addisonien.

Dans son premier mémoire de 1855, Addison rattache nettement à l'altération des capsules, les phénomènes observés. Toutes les fois, dit-il, qu'il existe avec l'ensemble de symptômes que nous avons énumérés, la coloration spéciale de la peau, il y a plus que présomption d'une maladie, et sur-

tout d'une affection maligne et incurable des capsules. Trois ans après dans un autre mémoire, il admet que ces organes malades pouvaient bien avoir une certaine influence sur certains centres nerveux.

Hutchinson se range nettement à la théorie de l'insuffisance capsulaire ; opinion acceptée en France par Trousseau, Lavigne, Féréol, Laguille.

Elle reçoit sa plus éclatante confirmation de Brown Sequard, qui démontre dans ses expériences, que l'ablation complète des capsules est toujours suivie à bref délai de la mort de l'animal. Dans une autre série d'expériences toutes récentes, sur lesquelles nous allons revenir. Abelous et Langlois, établissent que les capsules surrénales sont indispensables à la vie, et que leur ablation n'est suivie que d'une survie très courte. Enfin cette année Boinet est arrivé à produire une pigmentation des éléments épidermiques, chez les animaux décapsulés. La théorie nerveuse compte aussi de nombreux partisans.

Lancereaux dans un article publié dans les Archives Générales de Médecine en 1890, admet aussi cette pathogénie, mais en déclarant que ces lésions nerveuses doivent plutôt être de nature irritative, que destructive. Pour cet auteur, la maladie est nettement subordonnée à une lésion du sympathique abdominal, et principalement des branches qui se distribuent aux capsules surrénales. Il termine, faisant remarquer que les

phénomènes observés ne manquent pas d'analogie avec ceux que l'on rencontre dans la péritonite, où les terminaisons nerveuses de l'abdomen sont manifestement irritées, nous appelons l'attention sur ce dernier fait sur lequel nous nous proposons de revenir.

Ball croit à une influence réflexe des capsules altérées sur certaines régions des centres nerveux et attribuent la maladie aux troubles déterminés par cette action réflexe. Murro dans un article publié par lui dans *The Lancet*, en 1878, attribue la cause de cette affection à un trouble général du système nerveux, expression des plus vagues, qu'il est impossible de discuter.

Juergens localise la lésion primitive dans les rameaux du splanchnique.

Pye Smith attribue les phénomènes observés aux lésions du système nerveux ganglionnaire, survenues sous l'influence des lésions des capsules.

Porter et Sutton reconnaissent aussi comme altération primordiale, celle des capsules surrénales avec retentissement nerveux.

Greenhow attribue également aux altérations nerveuses une grande part dans la production des phénomènes morbides.

Von Kahliden admet également que les lésions des plexus abdominaux sont les causes de la maladie.

Matter voit dans la maladie d'Addison un

mélange de névrose et de cachexie spéciale dont le siège serait dans les plexus solaires.

Enfin Guay dans une thèse publiée en 1893 sous l'inspiration de Raymond se range nettement du côté des partisans de la théorie nerveuse.

Beaucoup d'auteurs reconnaissent donc les altérations de certains groupes nerveux dans la maladie d'Addison, mais la plupart rapportent ces altérations à une lésion primitive des capsules.

La mélanodermie n'est pas non plus justiciable de causes bien nettes. Trois théories sont surtout en présence, pour les uns Béhier, Chatelain, Martin Mayran, le pigment serait produit et créé de toutes pièces par les cellules épithéliales. Dans la maladie d'Addison, ces cellules jouiraient d'une activité anormale sous l'influence pathologique. La seconde opinion soutenue par Brown-Séquard, assigne comme origine à la pigmentation le sang, surchargé de granulations pigmentaires, par suite du fonctionnement incomplet et insuffisant des capsules surrénales. Enfin, une troisième théorie admise et défendue par Nothnagel, von Kahlden et Riehl, reconnaît que le pigment viendrait du sang, mais la fonction serait présidée par le grand sympathique. C'est l'hypothèse à laquelle se rallie également Raymond, qui assimile les granulations pigmentaires de l'homme, aux énormes cellules pigmentaires de la grenouille, qui s'étalent ou se contractent suivant les cas, sous l'influence de certains nerfs spéciaux. Guay rapportant l'opi-

nion de son maître Raymond, admet qu'une influence trophique, sous la dépendance d'un arc réflexe, à point de départ variable, peut provoquer l'hypertrophie générale ou partielle des cellules pigmentaires. Il considère alors la pigmentation dans la maladie d'Addison comme le résultat d'une perturbation apportée dans la formation chromatique par une irritation du sympathique abdominal, laquelle retentit par voie réflexe, sur les centres nerveux prédisposés à la régulation de cette fonction. Les autres symptômes (asthénie, vomissements, etc.) seraient causés, d'après le même auteur, par la perturbation d'autres centres nerveux, et cette perturbation serait produite par la même lésion qui agirait comme source d'irritation.

Pour appuyer ses hypothèses, Guay publie vingt-quatre observations de ces vingt dernières années, parues dans les divers recueils périodiques et dans lesquelles on a toujours constaté une altération des plexus abdominaux variant depuis l'hypérémie intense jusqu'à la dégénérescence. Ces lésions nerveuses étaient la plupart du temps également accompagnées d'altérations manifestes et parfois très intenses des capsules surrénales.

Cet auteur conclut alors que la maladie d'Addison est causée par une lésion irritative du grand sympathique, amenant la pigmentation. Les altérations des capsules n'agiraient que par suite de l'irritation produite par le processus pathologique

dont elles sont atteintes, sur les éléments nerveux qui entrent dans la structure de ces capsules. Toute autre lésion avoisinant les ganglions de la chaîne sympathique pourrait produire également les phénomènes propres à cette maladie.

En réalité, deux seules théories se trouvent donc en présence : la théorie de l'insuffisance capsulaire, et la théorie nerveuse (irritation lente du sympathique abdominal. A notre avis, ces deux théories qui paraissent si complètement en opposition, sont également vraies, loin de s'exclure l'une l'autre, elles se prêtent un mutuel appui.

Dans les hypothèses émises jusqu'ici, on remarque une tendance exclusiviste poussée à l'extrême; on ne veut à tout prix se rattacher qu'à une de ces causes, à l'exclusion totale de l'autre. Et cette tendance se retrouve dans tous les auteurs ; insuffisance capsulaire, ou altération du sympathique, nulle part ne voit émettre l'idée que ces deux phénomènes, que l'on veut absolument séparer, pourraient bien être unis, par un lien de cause à effet. Cela tient surtout à ce que la physiologie des capsules a été longtemps entourée d'obscurités, et faute de base solide, l'on s'agitait un peu dans le vide. De plus, dans l'appréciation des lésions trouvées aux autopsies, on ne tenait compte que des lésions brutales, tangibles, pour ainsi dire. L'on semblait ignorer que la structure des capsules surrénales est d'une délicatesse et d'une fragilité extrêmes comme le prouve leur altéra-

tion presque immédiate après la mort, et que des altérations à peine visibles au microscope, sont cependant suffisantes pour entraver ou anéantir le fonctionnement de ces organes.

PATHOGÉNIE

L'hypothèse d'après laquelle on considère les capsules surrénales, comme des organes absolument nécessaires à la vie de tout animal, et chargés de la destruction des divers poisons plus ou moins nombreux en circulation dans le sang, normalement comme les leucomaines toxiques résultant du jeu de notre activité musculaire, ou accidentellement comme certains poisons (atropine, nicotine) ou certains produits bactériens, diphtériques ou autres, cette hypothèse a les plus grandes chances de probabilité, car elle s'appuie sur des expériences irréfutables.

Malgré cela, les théories les plus diverses et les plus contradictoires ont été émises au sujet des fonctions attribuées aux reins succenturiés. Depuis le mémoire de Brown-Séquard paru en 1856, la discussion a continué.

Pour démontrer l'importance physiologique et l'activité de ces organes on a surtout eu recours à leur ablation. Les auteurs qui se sont occupés des

effets observés à la suite de la destruction des capsules ont émis des opinions très dissemblables.

Berruti et Perosino ont constaté des survies de 6 jours.

Giliberti et di Mattei des survies de 52 jours.

Tizzoni a également observé de longues survies.

Plus récemment, Boinet a émis des conclusions encore plus affirmatives. D'après les résultats publiés par cet auteur, l'ablation complète des capsules non seulement n'altérerait pas d'une manière sensible la santé de l'animal, mais bien plus ne l'empêcherait nullement de résister à la fatigue, presque aussi bien qu'un animal possédant tous ses organes normaux.

Ces auteurs n'ont pas indiqué quelle technique ils avaient suivie, et comme le fait observer Langlois, ces détails ont une importance extrême, la plupart des auteurs ayant procédé par écrasement, ou évidemment, comptant sur la destruction secondaire complète, par nécrobiose des éléments cellulaires restants. Or, en agissant ainsi, ils semblaient ignorer cette grande loi physiologique de la compensation, en vertu de laquelle une partie d'un organe étant enlevée, la partie restante subit une hypertrophie volumétrique et numérique de tous ces éléments.

Mais les autres expérimentateurs les plus récents, Tizzoni, Oliver et Schaffer, Abelous, Langlois ont constaté que l'extirpation *complète*

des capsules surrénales a été toujours suivie de mort rapide, et qu'après la décapsulisation, les animaux sont bien plus sensibles à l'action des injections d'extraits musculaires. Abelous et Langlois ont de plus montré que chez ces animaux, l'injection de sang amène une prostration musculaire considérable.

Lorsqu'on laisse un fragment adhérent, on peut observer des survies très longues, l'animal continuant à se maintenir à peu près en bonne santé. Dans un cas de Langlois, un chien opéré a été tué le quarante-cinquième jour ; il n'était plus porteur que de la onzième partie de ses capsules ; mais dans ces cas et dans d'autres similaires, les capsules accessoires pourraient bien jouer un rôle prépondérant. Ainsi s'expliquent alors les cas de longue survie observés par les auteurs, les fragments restants et peut-être aussi les capsules accessoires subissant une hypertrophie compensatrice.

D'après ces données récentes, les capsules occupent donc une place de premier ordre dans l'organisme animal, et leur rôle est des plus importants. Quel est ce rôle ? On a vu dans l'exposé du syndrome de la maladie d'Addison que le symptôme constant et typique de la maladie est caractérisé par une sensation de fatigue perpétuelle et invincible, à laquelle on a donné le nom d'asthénie. Les malades en arrivent à redouter le moindre mouvement, le plus petit effort, car cette dépense

musculaire, ils le sentent fort bien, aggrave leur état. Il nous faut donc, pour comprendre cet état bizarre, analyser sommairement cette sensation spéciale que l'on nomme fatigue.

Dans le mécanisme normal de la vie, on trouve deux sources d'intoxication : provenance nerveuse, provenance musculaire. En effet, tout mouvement est commandé par une excitation nerveuse. Lorsque nous passons de l'état de repos à l'état de mouvement, il se produit dans certaines régions de notre système nerveux une augmentation de travail. Dans les centres, dans le cerveau, dans la moelle, il se produit au niveau de certaines cellules, ou groupes de cellules, une véritable transformation de forces de tension en forces vives, d'énergie potentielle en énergie actuelle. Il est de toute évidence que ce fonctionnement de nos cellules nerveuses ne se fait pas sans amener la production de matériaux de déchets plus ou moins abondants, mais toujours doués d'une toxicité considérable.

D'autre part, la fatigue musculaire proprement dite est d'ordinaire la résultante de deux causes : l'usure des matériaux de combustion et l'encombrement par des produits de déchet d'une toxicité considérable. La première cause ne doit jouer dans la production de la fatigue musculaire qu'un rôle bien faible, car elle est classique, l'expérience de Ranke, qui consiste à irriguer un muscle fatigué en faisant circuler dans ses capillaires une simple

solution physiologique de chlorure de sodium (0,07 0/0). Cette solution ne produit évidemment qu'un simple balayage des substances toxiques retenues dans le muscle.

La majeure partie des phénomènes de fatigue doit donc être rapportée à la seconde cause.

En effet, quand le muscle est inactif, il assimile ou désassimile, comme toute autre partie constituante de notre organisme, il est en état de nutrition simplement physiologique.

Quand il entre en contraction il accomplit alors un travail mécanique qui donne naissance à des produits de déchets sinon différents, du moins beaucoup plus abondants. Ces substances variables et encore incomplètement déterminées, sont en majeure partie solubles dans l'alcool, et il est possible de rendre à un muscle son pouvoir contractile, en faisant passer dans ses vaisseaux une solution non acide de permanganate de potasse ; ce sont là des faits de la plus haute importance, sur lesquels nous attirons particulièrement l'attention. Beaucoup de physiologistes attribuent, à tort, je crois, au permanganate employé dans ces conditions, la propriété de réveiller la contractilité du muscle, en lui cédant de l'oxygène. Son action doit être regardée comme beaucoup plus complexe, et il agit surtout, comme nous le démontrerons plus loin, en annihilant, d'une façon plus ou moins complète, le pouvoir toxique de certains produits, probablement à fonction alcaloïdique, qui se pro-

duisent pendant la mise en activité de nos muscles. Ce sont surtout ces produits spéciaux qui produisent la fatigue musculaire. Les autres substances formées : urée, xanthine, hypoxanthine, etc., auxquels quelques auteurs attribuent encore une action considérable, n'ont en réalité qu'une influence des plus minimales, car d'une part elles ne sont produites qu'en très petite quantité, et d'autre part elles n'agissent qu'à doses relativement élevées.

En outre, Abelous a démontré qu'en excitant un animal, une grenouille par exemple, avec un courant faradique à interruptions très fréquentes, de façon à produire un tétanos généralisé, on constate au bout d'un certain temps que l'excitation d'un nerf moteur, même avec de très forts courants, ne détermine plus de contractions musculaires alors que cependant l'excitation directe des muscles, avec des courants de très faible intensité, provoque des réactions très nettes. Abelous compare fort justement cette phase de la fatigue à la curarisation.

Waller et Mosso constatent de même la paralysie motrice après des contractions musculaires trop intenses et trop prolongées.

Il ressort très nettement de ces faits que le fonctionnement musculaire, le mouvement, produit une véritable auto-curarisation, une paralysie du mouvement plus ou moins complète.

Il ressort aussi que l'action de ces produits de

déchet atteint spécialement certains éléments nerveux.

Mais, autre fait important constaté par Abelous, c'est que si l'on se borne à tétaniser les membres inférieurs, les membres supérieurs, quoique ne fonctionnant pas, sont également frappés de paralysie, ce qui ne peut s'expliquer que par le transport par la circulation des substances toxiques, de nature curarisante, élaborées au cours du travail des muscles des membres postérieurs. Quand la fatigue est poussée jusqu'à ses extrêmes limites, le muscle lui-même est atteint dans son irritabilité propre.

Waller a de plus démontré que, à l'état normal, les centres nerveux sont frappés les premiers avant les terminaisons nerveuses périphériques.

L'expérimentation a également démontré les rapports étroits qui unissent les capsules surrénales, à la résistance à la fatigue. Malheureusement quand on enlève à un animal, simultanément les deux capsules, on détermine un véritable traumatisme d'ordre toxique et mortel à bref délai, il y a alors destruction rapidement complète et irrémédiable de l'équilibre instable, qui caractérise la vie, mais on n'arrive pas à produire les séries d'oscillations morbides qui sont la caractéristique de la maladie.

Albanèse un des premiers constata qu'à la suite de la décapsulisation, les animaux sont devenus extrêmement sensibles à la fatigue.

D'autre part Charrin, Langlois et Abelous en étudiant la fatigue des Addisoniens, au moyen de l'ergographe de Mosso, constatèrent la très faible résistance de ces malades, et l'impuissance neuromusculaire qui survient très vite après le plus léger travail, ce qui concorde très bien avec les faits cliniques, puisque dans plusieurs observations, on trouve notée une aggravation des symptômes, aboutissant parfois à la mort, chez des malades ayant effectué un travail exagéré pour eux, ou ayant subi des émotions morales trop violentes, deux sources incontestables d'intoxication. A la suite de ses expériences, démontrant la très faible résistance des animaux décapsulés à la fatigue, Abelous conclut que les substances toxiques qui s'accumulent dans l'organisme des animaux acapsulés, sont des substances curarisantes, comme l'ont établi aussi Langlois, Albanèse, Supino. Les recherches de ces auteurs ont donc établi ce fait que le rôle des capsules surrénales paraît être justement de détruire ou de transformer des substances toxiques, dont l'accumulation dans l'organisme et la rétention entraîne des phénomènes de paralysie progressive allant de la simple fatigue (asthénie addisonnienne) à la paralysie complète.

Ces mêmes auteurs et nous-mêmes avons constaté aussi qu'après destruction des capsules, le sciatique et les nerfs lombaires deviennent inexcitables.

En résumant tous ces faits, on voit donc que

dans le plus faible de nos mouvements, nous élaborons des substances extrêmement toxiques, dont l'action s'exerce surtout sur certains éléments nerveux : centres moteurs et plaques motrices. Ces substances sont à l'état normal détruites par les capsules, comme l'ont démontré surabondamment les recherches d'Albanèse, de Langlois, de Charrin et d'Abelous, elles ne séjournent donc pas dans le sang et par suite, elles n'ont pas le temps d'impressionner d'une façon durable nos éléments nerveux. Mais que survienne une altération de ces glandes protectrices et gardiennes de l'intégrité de notre milieu vital, et les produits de déchet non éliminés, vont aller agir sur le système nerveux et l'altérer ; altération d'abord fonctionnelle et transitoire, comme celle qui se produit chez les animaux artificiellement encombrés de produits toxiques, par le surmenage expérimental, puis l'intoxication suivant une marche progressive, et augmentant toujours le trouble apporté dans le fonctionnement de nos cellules nerveuses, cette saturation par des poisons extrêmement nocifs aura bien vite déterminé des altérations histologiques multiples et variées.

Ces lésions sont surtout marquées du côté des centres abdominaux, ce qui concorde bien avec les faits d'expérience observés chez l'animal, où l'on voit les nerfs lombaires et sciatiques être les premiers frappés. Ainsi s'explique naturellement et logiquement, l'asthénie par l'action curarisante

des toxines musculaires sur les plaques motrices terminales, les vomissements par l'irritation déterminée sur les terminaisons du sympathique dans les viscères abdominaux, les douleurs par l'action sur les plexus lombaires et sacrés. La mélanodermie enfin, que l'on observe surtout dans les cas de profonde altération des capsules, est due à une production exagérée de pigment, qui n'est plus modifié par ces organes devenus impuissants à le faire. En effet à l'état normal cette production existe, le nier comme l'ont fait certains auteurs est contraire à la plus simple observation des faits anatomiques, car il suffit d'avoir examiné les ganglions où aboutissent les lymphatiques capsulaires pour constater, qu'ils sont toujours beaucoup plus chargés de granulations pigmentaires que les autres. Cette pigmentation, comme l'a constaté Martini, est beaucoup plus marquée dans la race noire, ce qui concorde d'ailleurs avec le volume plus considérable des capsules.

La maladie d'Addison appartient donc essentiellement au groupe des maladies endogènes, où les substances nocives prennent naissance dans l'organisme lui-même, c'est une auto-intoxication continue, susceptible d'amener à la longue des altérations multiples, surtout marquées sur certains groupes nerveux, et plus spécialement sur le sympathique abdominal. Il n'y a pas là simple action de contact, car elles sont relativement nombreuses les altérations des organes voisins des

plexus solaires, ou en connexion avec lui, sans que jamais on ait constaté de symptômes ayant quelque analogie avec ceux que l'on observe dans la maladie d'Addison.

Ces altérations sont dues à une localisation véritablement spécifique des leucomaines organiques non éliminées, altérations débutant par les terminaisons nerveuses sympathiques pour gagner de là les troncs et les ganglions, par une sorte de processus de névrite ascendante, qui dans plusieurs cas s'est étendue jusqu'à la moëlle ensuivant la voie des rami communicantes.

L'altération des capsules surrénales, ou l'insuffisance fonctionnelle de ces organes, précède toujours les altérations du sympathique, et le syndrome produit est le plus souvent tributaire de ces deux ordres des lésions.

TRAITEMENT

En présence d'une maladie à pronostic aussi sombre, l'issue fatale étant toujours survenue au bout de 1 à 3 ans, la thérapeutique paraît être d'un faible secours. Cependant s'il est impossible d'espérer faire de la thérapeutique pathogénique, on doit au moins essayer de combattre les manifestations extérieures de la maladie, s'efforcer d'enrayer la marche de l'affection et l'évolution des symptômes les plus pénibles. Plusieurs indications se posent alors : combattre l'évolution morbide, supprimer autant que possible ses effets, soutenir les forces du malade, et enfin essayer de suppléer à l'insuffisance fonctionnelle des capsules. La lésion de beaucoup la plus fréquente de ces organes étant la tuberculose, on s'adressera aux reconstituants, en prescrivant une bonne hygiène, une nourriture tonique, la vie au grand air.

Greenhow recommande beaucoup l'huile de foie de morue, dont l'action reconstituante pourra agir favorablement sur l'état général et entraver peut-

être le développement du bacille, si l'estomac fonctionne suffisamment, on pourra essayer la créosote, mais avec beaucoup de ménagements, l'estomac des addisoniens étant très susceptible. On pourra remplacer l'huile de morue par des succédanés, glycérine, beurre à haute dose, additionné d'iode, d'arsenic ou de tanin, médicaments qui dans quelques cas ont semblé influencer favorablement l'état général. Les glycéro-phosphates paraissent indiqués dans une maladie s'accompagnant d'asthénie aussi prononcée. Dans une communication récente, Albert Robin en aurait obtenu de bons effets.

Les vomissements seront réprimés à l'aide de tous les médicaments anti-vomitifs (eau chloroformée, boissons gazeuses, etc.). Ball conseille une révulsion énergique au creux épigastrique : vésication, sinapismes, pointes de feu employées à la façon des vétérinaires en repassant plusieurs fois le cautère à peine rouge aux mêmes places. Il y a contre indication formelle à l'emploi des purgatifs et en résumé de tous les agents irritants, les plexus nerveux de l'intestin étant déjà dans un état d'irritabilité extrême, l'emploi intempestif des purgatifs pourrait amener une diarrhée incoercible, on aura recours contre la constipation aux lavements huileux, ou aux insufflations rectales d'acide borique pulvérisé.

Semmola dans sa communication au Congrès de Londres en 1881, a rapporté l'histoire d'un ma-

lade qui aurait été considérablement amélioré par l'emploi de l'électricité en courants continus.

Mais les essais thérapeutiques les plus intéressants sont, sans contredit, ceux qui ont été préconisés ces temps derniers, à la suite de l'engouement qui s'est emparé du monde médical, pour le nouveau traitement à la mode, que l'on a baptisé d'un nom éminemment suggestif: l'opothérapie, ou la médication par les extraits d'organes similaires.

Avant d'exposer les résultats obtenus par les divers cliniciens, qui ont employé ce mode de traitement, nous étudierons d'abord quels sont les effets physiologiques des extraits des capsules surrénales, sur les animaux.

Pellacani et Foa paraissent être les premiers expérimentateurs qui se soient occupés de cette question; ils employaient l'extrait aqueux filtré des capsules fraîches de chien et de veau en injections sous cutanées. Ces injections amenaient constamment la mort à bref délai; l'issue fatale était précédée de dyspnée, de ralentissement et d'affaiblissement du cœur, et d'une grande prostration. Ces auteurs concluent à la toxicité considérable de ces organes.

Ces expériences furent reprises par Mattei et Alexander, qui arrivent à peu près aux mêmes résultats.

Pour Marino Zucco, les phénomènes toxiques

observés seraient dûs à l'action d'une substance toxique spéciale : la neurine.

Dutto fait remarquer à l'appui de cette hypothèse, que dans tous les cas de lésions des capsules surrénales, on voit apparaître la neurine dans l'urine, et se range à l'opinion de Marino Zucco.

Guarucceri se rallie aussi à cette hypothèse.

Olivar et Scheffer, en employant des capsules de diverses origines prises sur des veaux, des moutons, des chats, des cobayes, des chiens et des hommes, et en se servant de modes de préparation également très variés : extraits aqueux, alcooliques, glycéринées, desséchées, broyées et tenues en suspension dans l'eau ou sérum artificiel, extrait glycéro-alcoolique, affirment arriver au même résultat.

Les injections étaient faites à un degré considérable de délutation, jusqu'à 1 0/0, et intra-veineuses le plus souvent. Mais, fait capital, ils n'ont jamais observé de phénomènes sensibles en employant des capsules malades et altérées. Les principaux phénomènes observés consistaient en un affaiblissement et une prostration intenses, avec une vaso-constriction et élévation de la pression sanguine. La mort survenait rapidement par inhibition du cœur, due à l'action du poison sur le pneumo-gastrique, et paralysie du centre respiratoire.

Gluzinsky, en employant uniquement l'extrait glycérique, reconnaît l'extrême toxicité de cette

préparation et observe les effets suivants : paralysie sensitivo motrice du train postérieur, convulsions dans la moitié antérieure du corps, accélération de la respiration et dilatation de la pupille, tous phénomènes qui n'ont encore été observés que par cet auteur. L'animal succombait au milieu d'une dyspnée progressive et d'une paralysie généralisée et totale.

Gourfein fait faire un pas important à la question en essayant de séparer chimiquement les diverses substances capsulaires.

Il constate qu'en traitant ces extraits par l'alcool fort, on obtient un précipité inactif ou du moins dépourvu de propriétés toxiques, tandis que les substances en solution dans l'alcool sont au contraire très toxiques et peuvent supporter l'action de la chaleur sans subir d'altération. Sous l'influence d'injections faites avec ses substances, il observa une gêne respiratoire progressive, l'affaiblissement du cœur, enfin un abattement général et rapide.

Enfin nous-mêmes en reprenant ces expériences, nous sommes arrivés à peu près aux mêmes conclusions, que nous avons résumées dans une note présentée à la Société de Biologie. Dans nos expériences nous avons toujours constaté, que les extraits hydro-glycériques injectés à doses très faibles, quelque peu variables suivant l'animal, produisent toujours des phénomènes de torpeur et de parésie, qui varient d'intensité et de durée avec

les doses employées, et qui amènent la mort au milieu de symptômes paralytiques très nets. La toxicité de ces extraits est telle, que la mort survient fréquemment avec une dose ne dépassant pas dix centigrammes par kilog. d'animal. Dans une autre série d'expériences, j'ai essayé de reproduire le syndrome de la maladie d'Addison, en injectant un extrait de muscles provenant d'animaux préalablement fatigués ; j'injectais une dose suffisante pour produire des effets de malaise et de paralysie bien marqués, si je traitais alors ces troubles par l'extrait capsulaire, ces phénomènes morbides loin de s'amender subissaient au contraire une recrudescence rapide et considérable, et entraînaient la mort de l'animal en quelques heures, alors que les animaux témoins se rétablissaient.

Les autopsies donnaient des résultats variables, tantôt il n'existait aucune lésion appréciable, tantôt il y avait une congestion d'intensité variable généralisée à tous les organes.

La toxicité des extraits surrénaux est susceptible de variations assez fortes sous des influences multiples, qui peuvent dépendre de trois grandes causes : de l'état de l'animal en expérience, de l'animal sur lequel ont été prises les capsules, et enfin surtout du mode d'extraction des extraits. L'état de surmenage de l'animal, les intoxications diverses dont il peut avoir été victime, augmentent quelquefois considérablement la toxicité des capsules, et par suite celle des extraits.

Mais la cause de variation la plus efficace paraît être certainement le mode de préparation. A part Gourfein, personne n'a nettement envisagé la question, et dans la préparation des extraits, on s'est conduit comme si l'on avait affaire à un corps unique et bien défini. Or, il en est tout autrement. En effet, les expériences que j'ai faites m'ont permis d'arriver aux conclusions suivantes.

La composition des capsules est essentiellement complexe et sa richesse en principes actifs est susceptible de varier dans des limites très étendues.

Si l'on traite les capsules par la glycérine pure ou étendue de moitié sérum artificiel, et qu'ensuite on fasse agir l'alcool fort, on détermine un précipité opalescent. Le précipité repris par l'eau se dissout, ce qui constitue une première série de substances, séparables au moyen de la précipitation de l'alcool et solubles dans l'eau. Ces substances (le précipité formé paraît être composé de plusieurs albumoses différentes) ne passent pas toutes par la bougie d'alumine ; la majeure partie est retenue, comme le prouve le précipité très faible que détermine l'alcool dans les solutions filtrées.

Elles ne sont pas dialysables.

Les savons de chaux et les sels de chaux les précipitent de leurs solutions, le précipité est soluble dans l'eau acidulée.

La chaleur les détruit totalement à 90°

Enfin, traitées par le sulfate d'ammoniaque à saturation, elles donnent un précipité super, soluble aussi dans l'eau.

Telles sont les principales réactions chimiques de cette première série de corps isolables des extraits capsulaires.

Injectées à l'animal, on n'observe pas sous leur influence d'effets toxiques; à hautes doses, elles ne déterminent qu'une élévation de température de un à deux degrés; mais à cette classe de corps et à elle seule paraît appartenir l'action thérapeutique utilisable, l'autre classe dont nous parlions tout à l'heure ne possédant que des propriétés toxiques. Cette action thérapeutique se manifeste par l'absence ou la diminution notable des phénomènes morbides, produits par les injections de musculo-toxines.

L'autre classe de corps que l'on rencontre dans les extraits surrénaux, paraît se comporter comme certains alcaloïdes et être composé *en partie* de substances assimilables à cette classe de corps.

Elles sont solubles dans l'alcool.

Elles jouissent de propriétés réductrices, car leurs solutions transforment le ferricyanure de potassium en ferro-cyanure donnant alors avec le perchlorure de fer un précipité bleu de Prusse.

Traitées par les agents oxydants, elles se comportent comme les substances toxiques contenues dans les extraits musculaires, car sous l'influence des solutions de permanganate de potasse ou de

de pyrogallol, leurs propriétés toxiques décroissent rapidement et peuvent devenir nulles.

Elles résistent à la chaleur et à la dessiccation.

Leur toxicité est extrêmement considérable et peut parfois se manifester avec une dose très faible (0,001 milligramme par kil. d'animal).

La quantité de ces toxines extraites est très variable, suivant le procédé avec lequel on les a obtenues. Une expérience fera bien comprendre combien les substances organiques sont sujettes à varier sous des influences très minimes. Le sang défibriné d'un animal normal, injecté dans les veines d'un animal de même espèce, détermine constamment une élévation de température. Il semblerait donc naturel de conclure que le sang contient une substance thermogène; une pareille affirmation serait complètement erronée. Si l'on prend du sang dans une artère et si on la fait passer directement dans les veines d'un autre animal, la température ne s'élève pas et parfois s'abaisse légèrement. Le sang, tel qu'il est dans les vaisseaux, ne renferme donc pas toute formée une substance thermogène, mais il suffit d'une modification légère, comme la coagulation spontanée ou la défibrination, pour la faire apparaître. Roger a très bien fait ressortir ces faits dans ses études sur la toxicité des tissus.

Que penser dès lors des expériences où l'on se propose de rechercher des substances toxiques au niveau des organes, ou d'en extraire un pro-

duit quelconque ; leur présence dans les extraits ne peut par suite prouver d'une façon irréfutable leur préexistence dans l'organisme vivant : il est même impossible de savoir si les manipulations, souvent si variées et si complexes, ont eu pour résultat de mettre en liberté des corps entrant dans la constitution de la molécule vivante, ou si elles ne les ont pas formées de toutes pièces aux dépens de la matière organique. Ces résultats, quelque peu décevants, laissent toujours planer un doute sur la légitimité des conclusions que l'on tire de ces expériences, et c'est ce qui explique fort bien et les divergences d'opinions des physiologistes qui ont étudié ces faits, et les résultats contradictoires observés par les cliniciens qui ont employé ces médications.

En analysant les expériences précédentes, on constate que les extraits capsulaires contiennent des substances analogues à celles retirées des extraits de muscles ou de sang. L'identité est complète, car ces deux groupes de corps ont les mêmes réactions chimiques, tous deux perdant leur toxicité, sous l'influence de certains agents avides d'oxygène, comme le permanganate de potasse. Ils produisent de plus, exactement, les mêmes phénomènes chez l'animal, amenant tous deux une paralysie plus ou moins marquée, suivant la quantité injectée. En outre, le sang des addisoniens, comme celui des animaux décapsulés, c'est-à-dire atteints de maladie d'Addison expéri-

mentale, produit lui-même des effets d'affaiblissement absolument analogues. Or, le symptôme caractéristique de la cachexie bronzée, est précisément constitué par ces phénomènes paralitiques, par cette asthénie progressive, que l'on produit expérimentalement chez l'animal par la décapsulation ou l'injection de toxines musculaires. On s'exposera donc à aggraver la maladie en injectant à un addisonien asthénique, se curarisant déjà lui-même, des substances produisant par elles-mêmes un affaiblissement très marqué.

Entre les substances toxiques contenues dans le sang des addisoniens, dans les extraits musculaires et dans les extraits de capsules, il y a donc identité complète, caractérisée par la similitude des réactions.

A l'état normal, les substances nocives élaborées continuellement par notre organisme, sont détournées de la circulation et emmagasinées par les capsules, où elles sont peu à peu transformées *in loco*. Si ces organes sont atteints dans leur fonctionnement, les toxines sont retenues dans le sang, et produisent alors ces phénomènes d'affaiblissement que l'on observe chez l'animal comme chez l'homme.

Ces faits expérimentaux ne militent donc pas déjà en faveur de cette médication.

D'autres raisons également importantes semblent s'opposer à l'emploi des extraits capsulaires en thérapeutique : leur extrême toxicité, quand ils

sont bien préparés, qui les rend très dangereux à employer, les variations étendues de cette toxicité, sous des influences multiples ; il en résulte l'inconstance des effets, et si sur l'animal sain, on n'est pas assuré de produire toujours les mêmes effets, que sera-ce avec l'homme malade.

S'il était possible de séparer complètement l'élément toxique constitué pour les alcaloïdes, sans doute il serait possible d'essayer les effets produits par la première série de corps que nous avons décrite, malheureusement cette séparation est très difficile et très délicate, il arrive fréquemment qu'il reste certaines toxines dont on n'arrive pas à se débarrasser ; en effet, les produits de déchets de notre système musculaire appartiennent à deux grandes classes : les toxalbumines et les toxines alcaloïdiques. On admet actuellement que les toxalbumines renferment à l'état latent le groupe alcaloïdique, on conçoit alors que ce groupe puisse être mis en liberté au cours des manipulations ce qui alors enlève toute toxicité au produit restant. Théoriquement, cela est possible, mais dans la pratique, on se heurte à de très grandes difficultés, parfois insurmontables.

C'est pourquoi les essais qui ont été faits chez l'homme ont donné des résultats si peu encourageants.

Charrin, Abelous et Langlois qui ont fait des injections d'extraits capsulaires dans le service de Bouchard, n'ont observé aucun effet favorable, à part une certaine action diurétique.

Chauffard a rapporté le cas d'un malade, auquel on fit huit injections d'extrait, non seulement ces injections n'améliorèrent pas l'état du malade, mais elles produisirent les mêmes phénomènes, que ceux que nous avons observés chez les animaux surmenés ou décapsulés, traités par les extraits capsulaires. Le malade de Chauffard a vu son état empirer rapidement, et cette aggravation brusque a été suivie d'une mort rapide, consécration clinique, des plus nettes, de nos expériences.

Dans un second cas, les résultats ont été aussi décourageants.

Epelbaum rapporte dans sa thèse, deux observations prises dans le service de Marie, où l'on essaya la médication capsulaire sous deux formes : par voie stomacale, et en injections sous-cutanées.

Prescrite par la voie stomacale, les résultats furent nuls ou à peu près, ce qui s'explique par la quantité très faible que l'on fit prendre aux malades (0 25 centigrammes à 2 grammes de capsules fraîches) et surtout par ce fait, que les poisons capsulaires sont détruits ou tout au moins transformés en majeure partie, sous l'influence des fermentations intestinales.

Lorsqu'au contraire- on s'adressait aux injections, on observait toujours des accidents graves : gastralgie intense, céphalagie, étourdissements, épistaxis. Donc, dans ces observations récentes, comme dans toutes les autres, l'emploi de l'opo-

thérapie a toujours été suivi de phénomènes d'aggravation.

Il y a quelques semaines, M. le professeur Spillmann publiait l'observation d'un malade, traité par les injections d'extrait commercial. Les phénomènes toxiques ne se manifestèrent d'abord pas, mais le malade étant sorti de l'hôpital, y rentra avec une aggravation, et la médication capsulaire ayant été reprise, le malade succomba rapidement, ce qui s'explique facilement par la quantité plus ou moins grande de principes actifs que contiennent les extraits, surtout commerciaux. En somme, dans ce cas aussi, l'influence exercée a été plutôt nocive.

On ne relève donc à l'actif de la nouvelle médication, aucun fait favorable, mais plusieurs désastres, ce qui semble en contr'indiquer formellement l'emploi, du moins avec les procédés actuels de préparation, encore primitifs et incertains.

CONCLUSIONS

La maladie d'Addison est une affection essentiellement endogène, caractérisée par une auto-intoxication continue, résultant du défaut d'élimination par les capsules altérées, des substances curarisantes résultant du travail musculaire et peut-être aussi du fonctionnement de nos éléments nerveux.

L'action nocive de ces musculo-toxines se porte surtout sur les terminaisons nerveuses ; plaques motrices et terminaisons intra-organiques. L'altération qu'elles y déterminent d'abord fonctionnelles, puis histologiques, est susceptible d'envahir les troncs, les ganglions et la moëlle par un véritable processus de névrite ascendante.

L'origine endogène de ces toxines organiques, est prouvée par l'identité des réactions chimiques et physiologiques, des extraits capsulaires, des extraits des muscles et de sang, et des extraits de sang d'addisonien. L'acapsulisation des animaux fait toujours monter rapidement et progressive-

ment le taux de ces substances toxiques en circulation.

L'emploi thérapeutique des extraits capsulaires en injections, a toujours produit des phénomènes toxiques et hâté la mort des malades.

L'action curative ne pourra être obtenue d'une façon sûre et ne devra être cherchée que lorsqu'on sera parvenu à isoler d'une manière certaine et complète, l'élément toxique de l'élément thérapeutique (?) coexistant tous deux dans ces organes.

Vu :

Nancy, le 14 Mars 1896.

Le Président de la thèse,

SPILLMANN.

Vu

et permis d'imprimer :

Nancy, le 14 Mars 1896.

Le Recteur,

A. GASQUET.

BIBLIOGRAPHIE

Dans cet index bibliographique, nous nous sommes appliqués à citer non seulement, tous les nombreux mémoires que nous avons parcouru, mais aussi tous ceux qui de près ou de loin, nous semblaient présenter quelque rapport avec le sujet que nous venons de traiter.

BARTOLINI. — Anatomia Bartoliniana, 1664.

KOLLIKER. — Handb. d. microscop. Anat. 1834.

NAGEL. — Archiv. v. Müller, 1836.

BERGMAN. — Dissertatio de glandulis suprarenalibus, 1839.

ARAN. — Arch. gén. de méd., 1846.

ADDISON. — Des effets des mal. des caps surrénales, 1855.
id. id. 1858.

MARTINI. — Observations cliniques, 1856.

BROWN SEQUARD — Recherches expérimentales, 1856.

VULPIAN. — Comptes rendus Ac. Sc. 1856-1858.

BROWN SEQUARD. — Journal de Physiol. 1858.

MARTINEAU. — Th. Paris, 1863.

JACCOUD. — Gaz Hebdomadaire, 1864.

VIRCHOW. — Dic. Krankhaften Geschwülste, 1864.

JACCOUD. — Nouv. Dict de méd. et Chir. Prat., 1866.

- GREENHOW. — Addison's Disease, 1886.
HÉRARD. — Gaz Hebdom., 1866.
LANDOIS. — Thès. Paris, 1866.
BARTSCH. — Centralblatt, 1867.
SIREDEY. — Un médic., 1867.
TROUSSEAU. — Clin. méd. 1867.
SCHIEHLÉ. Th. Strasbourg, 1867.
JEANNIN. — Th. Paris, 1869.
BALL. Dict. Encyc. des Sc. méd. 1870.
LAVERAN. — Gaz Hebd., 1873.
CHARRIN. — Th. Paris, 1873.
EULENBURG et GUTTMANN. — Pathol. der sympath. 1873.
PELLACANI. — Arch. per. le Sc. méd. 1874.
HAJEM. — Bull. Soc. Anat. 1875
GUERMONPREZ. — Th. Paris, 1875.
OULMONI. — Bull. Soc. Anat., 1875.
GREENHOW. — Brit. méd. Journ. 1875.
CORNIL ET RANVIER. — Histol. Pathol. 1876.
ROSENTHAL. — Traité clin. des mal. du syst. nerveux,
1877.
DREYFUS. — Bull. Soc. Anat., 1877.
DEMONTROND. — Th. Paris, 1878.
FALLOT. — Bull. Soc. méd. Hôpitaux, 1878.
JACQUET. — Arch. Physiol., 1878.
FABRE. — Arch. Méd., 1878.
LEECH. — Brit. Méd. Journ., 1879.
DEMANGE. — Rev. méd. de l'Est.
HAMOT. — Union Méd. du Nord, 1879.
BRISSAUD. — Arch. gén. de méd., 1880.
WOOD. — Brit. Méd. Journ., 1880.
ROCHEFONTAINE. — Ac. des Sc., 1880.
AUDRY. — Mercredi Médical.
SEMMOLA. — Gaz. hebd., 1881.
DALE. — Brit. Méd. Journ., 1881.
RENAUT. — Arch. Physiol., 1881.

- RINDFLEISCH. — Krankhafte Geschwülste, B. II.
GREENHOW. — Transactions of. Path Soc. London,
XXIV.
POWEL ET SUTTON. — Lancet, 1882.
MATTEI. — Arch. per le Sc. méd., 1883.
CACCIOLA. — Gaz. Méd. ital. prov. Venet, 1884.
FOA ET PELLACANI. — Arch. per le Sc. méd., 1884.
TIZZONI. — Arch. ital. Biol., 1884.
GOLDEMBLUM. — Vratsch, 1884.
JARDET. — Bull. Soc. Anat., 1884.
GILBERTI ET DI MATTEI. — Atti dell Soc. di Sc. nat.
et écon. Palermo, 1885.
HARRINGTON STAINSBURY. — Path. Soc. of London, 1885.
VERMEY. — Thèse Amsterdam.
FENWICK. — Brit. Méd. Journal, 1886.
CLEMOW. — Lancet, 1886.
CHURTON. — Lancet, 1886.
CERVELLO. — Arch. ital. Biol., 1886.
DANCHEZ. — Bull. Soc. Anat., 1887.
GUARNIERI ET MAGINI. — Arch. Ita'. Biol., 1888.
MARINO ZUCCO. — Chem Centralblatt, 1888.
MARINO ZUCCO ET DUTTO. — Moleschott's Untersuchun-
gen, XIV.
GUARUCERI ET MARINO ZUCCO. — Chem Centralblatt,
1888.
TIZZONI. — Arch. ital. Biologie.
BARROW. — Méd. Press and Circular, 1886.
OPPENHEIM. — Berlin klin Wochschrft, 1888.
VON KAHLDEN. — Virchow's Arch., 1888.
BABES. — Orvosi Hetilap, 1888.
BAUMEL. — Ac. Méd., 1889.
KOLINDERO ET BABES. — Acad. Méd., 1889.
FLEINER. — Berlin klin Wochschrft, 1889.
TIZZONI. — Zeiglers Beitrage, 1889.
FUSARI. — Arch. ital. Biol., XVI.
BEAUMEL. — Montpellier Méd. 1889.

- LANCEREAUX. — Arch. gén. méd., 1890.
LEFÈVRE. — Th. Paris, 1890.
STILLING. — Rev. Méd., 1890.
PILLIET. — Bull. Soc. Anat., 1890.
EICHORST. — Virchow's Archiv., 1891.
PILLIET. — Bull. Soc. Anat., 1891.
HORN. — Virchow's Archiv., 1891.
JACOBY. — Archiv. et experim. path., 1891.
VON KAHLDEN. — Beitrage Path. anat., 1891.
MAN. — Lancet, 1891.
ALEZAI ET ARNAUD. — Rev. de méd., 1891.
ALEZAI ET ARNAUD. — Marseille Méd., 1891.
ABELOUS ET LANGLOIS. — Arch. Physiol., 1892.
ALEZAI ET ARNAUD. — Trav. du lab. et Marseille, 1892.
ROMEO FUSARI. — Arch. ital. Physiol., 1892.
ALEXANDER. — Zeiglers, Beitrage, 1892, XI.
SUPINO. — Riforma Méd., 1892.
ALBANESE. — Arch. ital. Biol., 1892.
BROWN-SÉQUARD. — C. R. Soc. Biol., 1892.
MARINO ZUCCO. — Riforma Méd., 1892.
RAYMOND. — Soc. méd. Hôp., 1892.
MARTINOTTI. — Arch. Ital. Biol, 1892.
RAYMOND. — Arch. Physiologie, 1892.
ABELOUS et LANGLOIS. — C. R. Soc. Biol, 1892.
LETULLE. — Gaz Hebd. méd. et Chir., 1892.
FLEINER. — Dent. Leitschr 5 nerven, 1892.
LANGLOIS. — Arch. Physiol., 1893.
LANGLOIS. — C. R. Soc. Biol. 1893.
GUAY. — Th. Paris, 1893.
MANASSE. — Virchow's Archir, 1893.
THOMPSON. — American Journal, 1893.
OLIVER et SCHEFFER. — Proc. Physiol, 1894.
POWEL. — Wiener Klin Woschrft, 1894.
AULD. — Brit. méd. Journal, 1894.

- LERVIN. — Deut. méd. Woschrft, 1894.
COLEMAN. — New-York, méd. 1894.
COHN. — Berliner Klin Woschrft, 1894.
LORES. — Deut. méd. Woschrft, 1894.
DOGIEL. — Arch. f. nat. and. Physiol, 1894.
PAL. — Wien. Klin. Woschrft, 1884, VII.
EPELBAUM. — Th. Paris, 1895.
OLIVAR et SCHEFFER. — Jour of Physiol, 1895.
GOURFEIN. — Acad. Scienc. 1895.
GLUZINSKY. — Wein Klin. Woschrft, 1895.
SCYMONOWICZ. — Vorgind Sitzung d'Akad d'Wissin
Krakau, 1895.
CYBULSKI. id.
BOINET. — C. R. Soc. Biologie, 1896.
DUBOIS. — C. R. Soc. Biologie, 1896.
CAUSSADE. — Ibid., 1896.
CHARRIN ET LANGLOIS. — Ibid., 1896.
-

